

92

Int. Cl.:

C 67 c, 119/20

A 61 k, 27/00

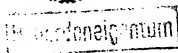
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

92



Deutsche Kl.:

12 o, 22

12 b, 25

30 h, 2/36

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2261 293

Aktenzeichen: P 22 61 293.7

Anmeldetag: 15. Dezember 1972

Offenlegungstag: 5. Juli 1973

Ausstellungspriorität: —

20

22

23

31

Unionspriorität

Datum: 23. Dezember 1971

Land: V. St. v. Amerika

Aktenzeichen: 211780

50

61

62

71

Bezeichnung: Substituierte Imidate

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Scherico Ltd., Luzern (Schweiz)

Vertreter gem. § 16 PatG Kreisler, A. v., Dr.-Ing.; Schönwald, K., Dr.-Ing.;
 Meyer, Th., Dr.-Ing.; Fues, J. F., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;
 Kreisler, A. v., Dipl.-Chem.; Keller, C., Dipl.-Chem.;
 Klöptsch, G., Dr.-Ing.; Selting, G., Dipl.-Ing.; Patentanwälte,
 5000 Köln

72

Als Erfinder benannt: Gold, Elijah Herman, West Orange, Calif. (V. St. A.)

2261 293

BEST AVAILABLE COPY

Express Mail No. EV746687046US

PATENTANWÄLTE

DR.-ING. VON KREISLER DR.-ING. SCHÖNWALD
DR.-ING. TH. MEYER DR. FUES DIPL.-CHEM. ALEK VON KREISLER
DIPL.-CHEM. CAROLA KELLER DR.-ING. KLOPSCHE DIPL.-ING. SELTING

KÖLN 1, DEICHMANNHAUS

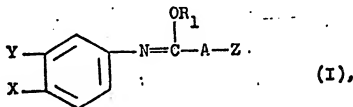
2261293
Köln, den 14.12.1972
AvK/IM

Scherico Ltd., Luzern/Schweiz

Substituierte Imidate

Die Erfindung bezieht sich auf substituierte Imidate. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf therapeutisch wirksame N-Arylimidate, auf Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie auf deren Herstellung und Verwendung als therapeutisch wirksame Verbindungen.

Die N-Arylimidate der vorliegenden Erfindung entsprechen der allgemeinen Formel I



2261293

-2-

sowie deren pharmazeutisch annahmehabaren Säureadditionssalze, in welcher Formel R_1 nieder-Alkyl, niederer Cycloalkyl, Aralkyl oder Aryl, X Nitro, Trifluormethyl oder Halogen, Y Wasserstoff, Halogen, Nitro, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkanoyl, Polyfluor-nieder-alkoxy, Polyfluor-nieder-alkyl oder Trifluormethylthio, A $\text{---C} \begin{matrix} \nearrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$

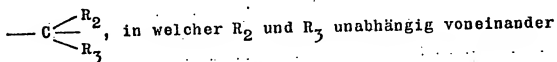
worin R_2 und R_3 unabhängig voneinander Z substituiertes Alkyl, wobei der Alkylteil gerade oder verzweigt ist und bis zu 5 Kohlenstoffatomen aufweist, oder R_2 und R_3 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, mit dem sie verbunden sind, Z substituiertes Cycloalkyl darstellen, wobei der Cycloalkylteil bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweist, und Z Wasserstoff, Halogen oder eine freie verätherte oder veresterte Hydroxygruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß, wenn X und Y beide Chlor sind, oder wenn X Chlor und Y Methyl ist, R_1 für niederes Alkyl, niederes Cycloalkyl oder Aralkyl steht.

Wenn nichts anderes angegeben, bedeutet der Ausdruck "nieder" im Zusammenhang mit Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Alkanoyl und Alkanoyloxy, daß diese Gruppen bis zu 6 Kohlenstoffatome haben. Der Aus-

309827/1171

druck "Polyfluor" zusammen mit einer besonderen Gruppierung bedeutet, daß mindestens 2 der Wasserstoffatome dieser Gruppierung durch Fluor ersetzt sind und die Fälle umfaßt sind, in denen die Gruppierung teilweise fluoriert ist, oder eine Perfluorgruppierung darstellt.

In der Formel I bedeutet A vorzugsweise die Gruppierung



Z substituiertes Alkyl darstellen, wobei der Alkylteil gerade oder verzweigt sein und bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen kann. Wenn jedes Z Wasserstoff ist, dann sind typische Beispiele für die Gruppierung -A-Z 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpropyl oder vorzugsweise Isopropyl. Wenn eine der Gruppen Z Halogen oder eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxygruppe und die andere Wasserstoff darstellt, dann ist die eine Gruppe Z zweckmäßigerweise an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebunden und ein typisches Beispiel der Gruppierung -A-Z ist eine 1-Hydroxyisopropylgruppe. In dem Fall, in welchem Z eine verätherte oder veresterte Hydroxygruppe ist, können solche Gruppen zweckmäßigerweise $-OR_4$ und $-OC-R_5$ darstellen, wobei R_4 und R_5 für Kohlenwasserstoffreste stehen, und nieder-Alkoxy- und nieder-Alkanoyloxygruppen umfassen.

Von den Gruppen für R_1 ist eine Aryl-nieder-alkylgruppe, insbesondere eine Benzylgruppe, ein typisches Beispiel für Aralkyl und eine Gruppe mit bis zu etwa 12 Kohlenstoffatome und insbesondere eine Phenylgruppe ein typisches Beispiel für Aryl. Vorzugsweise ist jedoch R_1 eine nieder-Alkylgruppe. In besonderen Kombinationen von X und Y steht X für Jod, Brom, Chlor oder vorzugsweise Nitro und Y für Trifluormethyl sowie auch X für Nitro und Y für Brom oder Chlor.

Der Ausdruck pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze ist bekannt und umfaßt Salze, die sich von organischen oder anorganischen Säuren ableiten.

Als besondere Beispiele von Verbindungen der allgemeinen Formel I seien genannt:

Äthyl-N-(4-nitro-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbimidat;

Äthyl-N-(4-nitro-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrimidat;

Äthyl-N-(4-jod-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrimidat;

Äthyl-N-(4'-nitro-3'-trifluormethylphenyl)-2,3-dimethylbutyrimidat;

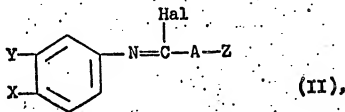
Äthyl-N-(4'-nitro-3'-trifluormethylphenyl)-2-methylbutyrimidat;

Äthyl-N-(4-brom-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrimidat;
 Äthyl-N-(4-nitro-phenyl)-isobutyrimidat;
 Äthyl-N-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrimidat;
 Äthyl-N-(3-brom-4-nitrophenyl)-isobutyrimidat;
 Äthyl-N-(3-chlor-4-nitrophenyl)-isobutyrimidat.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach
 für die Herstellung früher beschriebener Verbindungen
 mit ähnlicher Struktur bekannten Verfahren hergestellt
 werden.

Die folgenden Verfahren werden nun beschrieben:

A: Nach einem bevorzugten Verfahren wird ein N-Aryl-
 imidohalid der allgemeinen Formel II



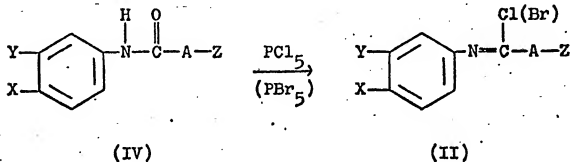
einer Alkoholyse durch Reaktion der Verbindung mit
 einer Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel III

oder vorzugsweise mit einem Salz davon, in welchen Formeln X, Y, A und R_1 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Z für Wasserstoff, Halogen oder eine verätherte Hydroxygruppe besteht, unterworfen. Das Salz der Hydroxyverbindung ist zweckmäßigerweise ein Alkalimetallsalz, z.B. das Natrium- oder Kaliumsalz, und das Halogenatom in der Verbindung der Formel II ist vorzugsweise Chlor oder Brom.

Die Bedingungen, unter welchen die Reaktion ausgeführt wird, sind nicht kritisch. Zweckmäßigerweise wird die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Diäthyläther, Toluol, Chloroform oder üblicherweise unter Verwendung der Verbindung R_1OH als Reaktionsmedium durchgeführt. Die Reaktion verläuft glatt bei Raumtemperatur und in der Regel werden äquimolare Mengen der Reaktionspartner verwendet. Die Reaktionsdauer hängt von solchen Parametern wie den verwendeten besonderen Reaktionspartnern, der Temperatur usw. ab, aber als Richtlinie kann gesagt werden, daß die Reaktion von N-(4-Nitro-3-trifluormethyl-phenyl)-isobutyrylchlorimidat mit Natriumäthoxid bei Raumtemperatur in etwa 1,5 h vollständig beendet war, und daß im allgemeinen eine Reaktionsdauer von 1 bis 3 h dementsprechend angezeigt sein wird. Zur Isolierung des gewünschten Produktes kann die Reaktions-

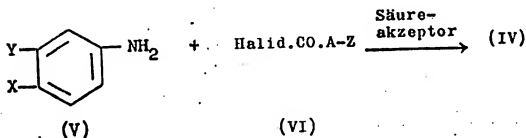
Mischung mit Wasser versetzt, mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel extrahiert und nach Abtrennung von dem Lösungsmittel durch Standardmethoden, wie z.B. Destillation oder Umkristallisation, gereinigt werden.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten N-Arylhaloimide können leicht aus den entsprechenden Aniliden IV durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid oder Phosphorpentabromid in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Toluol oder Benzol, unter wasserfreien Bedingungen, so daß die Hydrolyse des N-Arylhaloimidats verhindert ist, hergestellt werden. Dies wird schematisch wie folgt wiedergegeben:

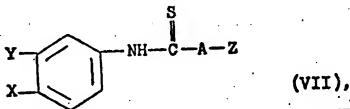


Die Anilide der Formel IV können durch Kondensation eines geeigneten X,Y-substituierten Anilines V und Acylhalid VI, z.B. durch Erhitzen der Reaktionspartner

in einem inerten Medium und in Gegenwart eines Säure-akzeptors, z.B. eines tertiären organischen Amins oder eines basischen anorganischen Salzes, hergestellt werden, wie im folgenden Schema wiedergegeben ist:



B. Ein anderes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Kondensation eines Thioanilids der allgemeinen Formel VII



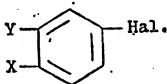
mit einem Haloformiatester der allgemeinen Formel VIII



in welchen Formeln X, Y, Z, A und R₁ die zu Formel I angegebene Bedeutung haben und Hal. für Halogen, vorzugsweise Chlor, steht.

In typischer Weise werden die Reaktionspartner in äquimolaren Mengen zusammen erhitzt, bis das Thioanilid verbraucht ist und dann wird das gewünschte Produkt nach bekannten Verfahren isoliert. Das als Ausgangsmaterial verwendete Thioanilid kann aus dem entsprechenden Anilid durch Reaktion mit P₂S₅ oder durch Reaktion eines X,Y-substituierten Anilins mit einer Thioverbindung der Formel
$$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{Z-A-C-SH} \end{array}$$
 oder einem Ester davon, worin X, Y, A und Z obige Bedeutung haben, erhalten werden.

C. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher X für Nitro steht, können auch durch Kondensation eines Halobenzols der allgemeinen Formel IX



(IX),

mit einem Imidsäureester der allgemeinen Formel X



in welchen Formeln Y, Z, A und R₁ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, X für Nitro steht und Hal. Halogen, vorzugsweise Chlor, darstellt, hergestellt werden. Die Reaktion wird beispielsweise in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Dimethylsulfoxid, und in Gegenwart eines basischen Katalysators, z.B. Kaliumcarbonat, durchgeführt.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird nun an Hand der folgenden Beispiele erläutert, wobei die Beispiele 1 bis 3 die Herstellung der Ausgangsmaterialien und die Beispiele 4 bis 11 die Herstellung der Endprodukte der Formel I erläutern.

Beispiel 1: 4-Nitro-3-trifluormethylisobutyranilid

Zu einer gerührten gekühlten Lösung von 100 g 4-Nitro-3-trifluormethylanilin in 400 ml Pyridin werden langsam und tropfenweise 54 g Isobutyrylchlorid zugesetzt und dann wird die Reaktionsmischung auf einem Dampfbad 1,5 h erhitzt. Die Mischung wird gekühlt und in Eiswasser gegossen, das rohe Anilid wird filtriert und mit Wasser gewaschen und das Produkt dieses Beispiels aus Benzol umkristallisiert, um analytisch reines Material zu erhalten, Fp. 111,5 bis 112,5°C.

Durch Austausch des im obigen Beispiel verwendeten Isobutyrylchlorid durch eine äquivalente Menge eines anderen verzweigt-kettigen oder cyclischen Alkylierungsmittels (z.B. Acylanhydrid oder Acylchlorid), wie z.B. Cyclobutyl-carbonylchlorid, 2,3-Dimethylbutyrylchlorid od. dgl., und bei im wesentlichen gleicher Verfahrensführung wie in diesem Beispiel angegeben ist, können andere X,Y-disubstituierte Anilide der Formel IV erhalten werden.

In ähnlicher Weise können durch Ersatz der X,Y-disubstituierten Aniline durch eine äquivalente Menge anderer geeigneter substituierten Aniline, wie z.B. 3-Brom-4-nitroanilin, 3-Trifluor-

methoxy-4-bromanilin, 3-Nitro-4-bromanilin, 3,4-Dinitro-anilin, 3-Jod-4-nitroanilin, 3-Methyl-4-nitroanilin od.dgl. und bei im wesentlichen gleicher Verfahrensführung wie in diesem Beispiel angegeben ist andere X,Y-disubstituierte Anilide der Formel IV erhalten werden.

Beispiele solcher X,Y-disubstituierter Anilide sind die folgenden:

- 3',4'-Dinitro-2-methylbutyranilid;
- 4-Chlor-3-trifluormethyl-cyclobutylcarbanilid;
- 3-Chlor-4-jodecyclopropylcarbanilid;
- 3'-Brom-4'-nitro-2-methylvaleranolid;
- 3-Jod-4-trifluormethyl-isobutyranilid;
- 3'-Methyl-4'-nitro-2-methylcaproanolid;
- 3'-Acetyl-4'-jod-2,3-dimethylvaleranolid;
- 3'-Acetyl-4'-nitro-2,3-dimethylvaleranolid;
- 3-Methoxy-4-nitroisobutyranilid;
- 3-Äthyl-4-trifluormethyl-isobutyranilid;
- 3'-Propionyloxy-4-brom-2-methylvaleranolid;
- 3'-Propionyloxy-4'-nitro-2-methylvaleranolid;
- 3'-Trifluormethylthio-4'-nitro-2,3-dimethylvaleranolid;
- 3-Propyl-4-chlorisobutyranilid;
- 3-Brom-4-trifluormethylcyclopropylcarbanilid;

3'-Brom-4'-nitro-2,3-dimethylbutyranilid;
3-Nitro-4-bromisobutyranilid;
3'-Jod-4'-chlor-2-methylbutyranilid;
4-Nitrocyclopropylcarbanilid;
3'-Propionyl-4'-trifluormethyl-2,3-dimethylbutyranilid;
3'-Propionyl-4'-nitro-2,3-dimethylbutyranilid;
4-Trifluormethylisobutyranilid;
3'-Trifluormethyl-4'-nitro-2-methylbutyranilid;
3-Fluor-4-nitroisobutyranilid;
3-Trifluormethyl-4-chlor-isobutyranilid;
4-Nitroisobutyranilid;
3'-Trifluormethyl-4'-nitro-2-äthylbutyranilid;
3-Brom-4-Nitroisobutyranilid;
3'-Trifluormethyl-4'-nitro-2,3-dimethylbutyranilid;
3-Trifluormethyl-4-bromisobutyranilid.

Wenn die Herstellung eines X,Y-disubstituierten Anilides gewünscht wird, das im besonderen nicht angeführt ist, so kann diese Verbindung durch analoge bekannte Verfahren hergestellt werden.

Beispiel 2: N-(4-Nitro-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrochlorimidat

Zu 2,7 g gemäß Beispiel 1 hergestelltem 4-Nitro-3-trifluormethyl-isobutyranilid in 100 cm³ Toluol werden 20,8 g Phosphorhexachlorid hinzugefügt. Mit dem Zusatz von Phosphor-

pentachlorid beginnt eine spontane Reaktion unter Entwicklung von Chlorwasserstoffsäure. Nach Nachlassen der Reaktion wird eine klare Lösung erhalten. Die erhaltene Lösung wird 18 h am Rückfluß erhitzt. Der Überschuß an Toluol und Phosphoroxichlorid wird im Vakuum entfernt. Man fügt Hexan hinzu und filtriert das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial ab. Die Hexanlösung wird eingedampft, wobei ein braunes Öl erhalten wird, welches bei 100 - 103°/0,603 mm Hg destilliert.

In ähnlicher Weise können durch Behandlung der anderen in Beispiel 1 aufgezählten Anilide die entsprechenden N-Arylhaloimide erhalten werden.

Beispiel 3: 4-Nitro-3-trifluormethylisobutyrrhioanilid

Eine Mischung aus 16,8 g Phosphorsulfid und 25,5 g 4-Nitro-3-trifluorisobutyranilid in 100 ml Toluol wird 5 h am Rückfluß erhitzt und dann filtriert. Das Filtrat wird eingengt und der Rückstand auf 500 g Silicagel chromatographiert und mit 2 l Benzol eluiert. Die letzten 1,2 l des Eluats werden auf 40 ml eingengt und das Konzentrat mit zwei Anteilen von 25 ml 10%igem Natriumhydroxid extrahiert. Die basischen Extrakte werden vereinigt, mit 75 ml 10%iger

Schwefelsäure angesäuert und das analytisch reine Produkt dieses Beispiels gesammelt, Fp. 74 - 76°C.

Beispiel 4: Äthyl-N-(4-nitro-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrimidat

Zu einer gerührten Lösung von 7,1 g (0,024 Mol) N-(4-Nitro-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrylchlorimidat in 20 ml trockenem Äther werden tropfenweise 0,0264 Mol Natriumäthoxyd in 50 ml trockenem Äthanol hinzugefügt und es wird 1,5 h gerührt. Man setzt Wasser zu, extrahiert mit Äther, wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel, wobei das rohe Produkt dieses Beispiels erhalten wird. Durch Destillation (Siedepunkt 90 - 93°/0,002 mm) wird das analytisch reine Produkt isoliert, Fp. 38 - 39°C.

Durch Austausch des in diesem Beispiel verwendeten Natriumäthoxyds durch entsprechende Mengen von Salzen anderer Hydroxyverbindungen der allgemeinen Formel R_1OH , wie z.B. Natriummethoxid, Natriumpropoxid, Natriumphenoxyd u.dgl., wird das entsprechend substituierte

Imidat dieses Beispielles erhalten.

In ähnlicher Weise können durch Austausch des N-(4-Nitro-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrylchlorimidat durch andere N-Arylhaloimide, z.B. jene nach Beispiel 2 erhältliche, andere N-Arylimide der allgemeinen Formel I erhalten werden.

Beispiel 5: Äthyl-N-(4-nitro-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrimidat

Eine Mischung aus 0,5 Mol nach Beispiel 3 hergestelltem 4-Nitro-3-trifluormethyl-isobutyrylthioanilid und 0,5 Mol Äthylchlorformiat wird auf 60°C erhitzt bis das Thioanilid verbraucht ist (Dünnschichtchromatographie). Es wird mit eiskaltem 10%igem Alkali gerührt und das Produkt dieses Beispielles schnell in Äther extrahiert.

Beispiel 6: Methyl-N-(4-nitro-3-trifluormethylphenyl)-2-hydroxyisobutyrimidat

Eine Mischung aus 0,1 Mol 2-Nitro-5-chlortrifluormethylbenzol, 0,1 Mol Methyl-2-hydroxy-isobutyrimidat-hydrochlorid (hergestellt aus Acetoncyanhydrin und Methanol in ätherischem Chlorwasserstoff) und 0,22 Mol wasserfreiem Kaliumcarbonat

2261293

- 17 -

in 100 ml trockenem Dimethylsulfoxid wird gerührt bis das gesamte 2-Nitro-5-chlortrifluormethylbenzol verbraucht ist (Dünnschichtchromatographie). Man versetzt mit 300 ml Wasser und extrahiert das Produkt dieses Beispiels mit Äther.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen anti-androgene Wirksamkeit.

Dies wird durch die folgenden, für Äthyl-N-(4-nitro-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrimidat erhaltenen Ergebnisse dargelegt:

Angewendetes Testverfahren

Männliche Ratten (Charles Rivers CD Zucht, 21 - 28 Tage alt, Gewicht 55 - 60 h) wurden zweiseitig kastriert und die Drogen-

behandlung wurde am darauffolgenden Tag begonnen. Die Ratten wurden mit 5 bis 50 mg/kg (wie angegeben) einer oral verabreichten Testdroge in Form einer Suspension in einer wässrigen Carboxymethylzellulose (CMC)-Lösung behandelt. Gleichzeitig wurden den Ratten subkutan (s.c.) 10 µg Testosteronpropionat (androgenes Stimulans) in Sesamöl verabreicht. Diese Behandlung wurde für 7 Tage fortgesetzt. 24 h später wurden die Tiere getötet und ihre Samenblasen und Bauchprostata entfernt und gewogen.

Für Vergleichszwecke wurden zwei weitere Gruppen kastrierter Ratten verwendet. Einer Gruppe wurde Testosteronpropionat verabreicht, jedoch keine Testdroge. Der zweiten Gruppe (Kontrollen) wurde weder Testdroge noch Testosteronpropionat, sondern nur Sesamöl (s.c.) und CMC verabreicht.

Die Testergebnisse wurden als Verhinderung der Gewichtszunahme der Samenblasen und der Bauchprostata in Prozent berechnet, wobei die folgenden Ausdrücke verwendet wurden:

$\%$ der Verhinderung der Gewichtszunahme = $100 - \left(\frac{Y}{X} \times 100 \right)$, wobei X die bei den Testosteron Kontrollen beobachtete Gewichtszunahme minus der bei den Sesamöl Kontrollen beobachtete Gewichtszunahme bedeutet, und Y die bei den drogenbehandelten

Kontrollen beobachtete Gewichtszunahme minus der bei den Sesamöl Kontrollen beobachteten Gewichtszunahme bedeutet.

Das Verhältnis zwischen der relativen antiandrogenen Wirksamkeit und der festgestellten Verhinderung der Gewichtszunahme in % kann wie folgt wiedergegeben werden:

Wirksamkeit	Verhinderung der Gewichtszunahme in %
0 (unwirksam)	0 - 30
1 (schwach wirksam)	30 - 40
2 (mäßig wirksam)	40 - 75
3 (sehr wirksam)	mehr als 75

Die bei Verwendung von Äthyl-N-(4-nitro-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrimidat in obigem Versuch erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle I wiedergegeben.

Tabelle I

Dosis der Droge mg/kg	bezogen auf Samenblasen		bezogen auf Bauchprostata	
	% Verhinderung der Gewichtszunahme	entsprechend angegebener Wirksamkeit	% Verhinderung der Gewichtszunahme	entsprechend angegebener Wirksamkeit
5	29	0	1	0
10	36	1	12	0
15	59	2	28	0
25	75	3	36	1
50	92	4	82	4

Im allgemeinen kann gesagt werden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I bei Verabreichung innerhalb eines Dosisbereiches von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht/Tag, abhängig von der Größe und Art des Tieres und der verabreichten Verbindung, eine anti-androgene Reaktion hervorrufen. Ein Verfahren zur Bewirkung eines anti-androgenen Effektes in einem Tier besteht daher darin, eine wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I zu verabreichen. Auf Grund ihrer anti-androgenen Wirksamkeit sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung, Erleichterung und/oder Linderung von durch Androgen hervorgerufenen und/oder von Androgen abhängigen Zuständen, wie Prostatahyperplasie (z.B. gutmütige Prostatahypertrophie, Prostatakarzinom), Stein-Leventhal Syndrom, idiopathischer Hirsutismus, Akne, Mammakarzinom u.dgl. brauchbar.

Bei den von Prostatahypertrophie befallenen Tierarten scheint die Häufigkeit des hypertrophischen Zustandes mit dem Alter zuzunehmen und stellt daher ein ernstes Problem dar, sogar unter älteren Haushunden. Im allgemeinen hat sich eine Hormontherapie, wie z.B. die Verabreichung von östrogenen Substanzen, nicht als eine sehr wünschenswerte Behandlung erwiesen, nicht nur wegen der unerwünschten Nebenwirkungen auf Grund der Eigenschaften des Östrogens, sondern auch deshalb, weil solche

Mittel sich als nicht vollkommen wirksam für eine bedeutende Besserung und Heilung erwiesen haben. Die chirurgische Entfernung ist, wenn auch wirksam, ebenfalls nicht besonders wünschenswert, da außer der zu erwartenden 2 - 3%igen Sterberate sich Komplikationen wie Epididymitis, Lungenentzündung, Pyelonephritis, sekundäre Resektion usw. ergeben können. Die chemotherapeutische Behandlung von Prostatahypertrophie, bei welcher die oben genannten Nebeneffekte vermieden werden, ist daher ein seit langem angestrebtes Ziel.

Es wurde festgestellt, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I ein Nachlassen der Krankheitserscheinungen in Fällen von Prostatahyperplasie ohne die unerwünschten, bei der Verabreichung von Östrogen hervorgerufenen Effekte oder die bei chirurgischen Verfahren auftretenden Komplikationen ergeben. In Abhängigkeit von der Schwere des Zustandes wird eine zufriedenstellende therapeutische Reaktion bei ausgewachsenen Säugetieren mit einem Körpergewicht von ungefähr 70 kg mit einer Dosis im Bereich von etwa 100 mg bis 1 g des bevorzugten wirksamen Bestandteiles pro Tag (zweckmäßigerweise in 1 - 4 Doseneinheiten verabreicht) erreicht, wobei die Behandlung fortgesetzt wird, bis eine durch den beistehenden Diagnostiker festgestellte symptomatische Erleichterung eingetreten ist.

Auf Grund ihrer anti-androgenen Wirksamkeit können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch als chemische Kastrationsmittel verwendet werden und dementsprechend zur Verbesserung der Qualität des Fleisches männlicher Fleischliefernder Tiere.

In diesem Zusammenhang ist es seit langem bekannt, daß männliche Rind- und Schweinearten kein besonders geeignetes Fleisch liefern. Es ist weiters bekannt, daß das männliche Tier rascher wächst, gewöhnlich mehr wiegt und einen magereren Körper hat, als die entsprechende weibliche Art. Ein Versuch, das Männchen in eine geeignetere wirtschaftliche Fleischquelle zu verwandeln, war die chirurgische Kastration (d.h. Entfernung der Androgen-Quelle). Diese Methode war jedoch nicht vollständig zufriedenstellend, da sie ein zeitraubendes Verfahren ist und oft zu nachchirurgischen Problemen, wie z.B. Infektion, führt. Es wurde festgestellt, daß durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindungen der allgemeinen Formel I die oben genannten unerwünschten Fleischwachstumseigenschaften beseitigt oder vermindert werden, und daß weiterhin der dem Fleisch männlicher Tiere anhaftende schädliche Geruch vermieden oder verringert werden kann. Dieser schädliche Geruch wird besonders beim Schwein festgestellt, wobei das Fleisch des männlichen Tieres beim

Erkalten den wohl bekannten und recht abstoßenden "Eber-Geruch" abgibt, der das Fleischprodukt unappetitlich macht. Außer bei Schweinen können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch bei der chemischen Kastration von anderen Tierarten, wie z.B. Rindern, Pferden, Schafen, Oehsen, Wildschweinen, Ziegen, und bei Vogelarten, wie z.B. Enterichen, Ganserichen und Truthähnen, Verwendung finden.

Das beschriebene chemische Kastrationsverfahren kann auf zwei Wegen erfolgen. Bei dem ersten, auf Säugetiere anwendbaren Verfahren wird dem trächtigen Säugetier kurz vor und/oder während der Periode der fötalen Geschlechtsteilbildung eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht. Diese Verabreichung hat zum Ergebnis, daß der Wurf keine Männchen enthält und nur aus Weibchen und "Hermaphroditen" besteht.

Beim zweiten Verfahren wird eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I einem männlichen Tier einer bestimmten Gattung kurz vor und/oder während der Entwicklung seiner sekundären Geschlechtsmerkmale verabreicht, so daß eine antiandrogene Wirkung während und nach dieser Periode eintritt.

In einer weiteren ihrer Anwendungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen einem ausgewachsenen männlichen Tier verabreicht werden, um die aggressiven Neigungen der männlichen Tiere einer bestimmten Gattung zu vermindern oder vorbeugend zu vermeiden. In diesem Zusammenhang zeigen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als besonders geeignet, in der Behandlung von wertvollen zoologischen Gattungen, wie z.B. Löwen, Tigern und Elefanten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können als wirksamer Bestandteil in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalz des selben, in Verbindung mit einem geeigneten Träger vorliegen. Bei Verwendung für menschliche oder tierische Zwecke können die Verbindungen der allgemeinen Formel I oral, par-enteral oder rektal verabreicht werden. Zweckmäßigerweise sind die Zusammensetzungen als Dosiseinheiten formuliert, insbesondere in der Art einer geformten Dosiseinheit, wie z.B. Tabletten, Kapseln, Dragees oder Zäpfchen. Eine Dosiseinheit kann im typischen Fall 5 bis 500 mg des wirksamen Bestandteiles enthalten. Die Zusammensetzungen können aber auch in Form von unmittelbar vor Gebrauch zu messenden Präparate vorliegen, z.B. als Suspensionen, Syrops oder Elixiere, und diese können geeigneterweise mit Geschmack versehen sein. Für

Injizierzwecke kann die Zusammensetzung als z.B. in Ampullen abgefüllte sterile pyrogen-freie injizierbare Lösung oder Suspension vorliegen.

Geeignete Träger für feste Dosiereinheiten zur oralen Verabreichung bestehen aus Bindemitteln, wie z.B. Stärke, Laktose u.a. Zucker, Gelatin, Gummi, Polyäthylenglykole und Gleitmitteln, wie z.B. Talk und Magnesiumstearat. Geeignete Träger zur Verwendung in flüssigen Zusammensetzungen bestehen aus Wasser und/oder einem oral annehmbaren Öl in Verbindung mit anderen allgemein verwendeten Zusätzen, wie z.B. Puffermitteln, Emulsionsmitteln, Geschmacksstoffen u.dgl. Für Injizierzwecke ist der Träger für wässrige Präparate ein steriles pyrogen-freies Wasser; ein solches Präparat kann zusätzlich auch wieder allgemein verwendete Zusätze, wie z.B. Puffermittel, Emulsionsmittel, Konservierungsmittel u.dgl. enthalten.

Wie oben ausgeführt, können die obigen Zusammensetzungen sowohl für menschliche als auch für tierische Zwecke angewendet werden. Bei ihrer tierischen Anwendung sind die Zusammensetzungen auch zur Behandlung von Haustieren wie Hunde und Katzen geeignet.

2261793

Wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zur Verabreichung an Fleisch liefernden Tieren gedacht sind, können die Zusammensetzungen auch als Futterzusatz verabreicht werden. In diesem Fall stellt der Futterzusatz den Träger dar.

Eine beispielsweise Formulierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird im folgenden Beispiel A erläutert.

Beispiel A:

Tablettenformulierung

Formulierung A (5 mg)

Milligramms per Tablette

Äthyl-N-(4-nitro-3-trifluor-methylphenyl)-isobutyrimidat.....	5,0
Stärke für Genußzwecke.....	5,0
Laktose, U.S.P. (sprühgetrocknet)....	89,5
Magnesiumstearat, U.S.P.....	0,5
	<hr/> 100,0

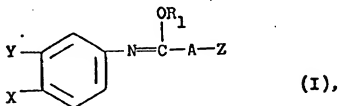
Formulierung B (25 mg)

Äthyl-N-(4-nitro-3-trifluor-methylphenyl)-isobutyrimidat.....	25,0
Stärke für Genußzwecke.....	10,0
Laktose, U.S.P. (sprühgetrocknet)....	164,0
Magnesiumstearat, U.S.P.....	1,0
	<hr/> 200,0

Das Äthyl-N-(4-nitro-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrimidat wird durch eine Hochgeschwindigkeitsmühle, die mit einem 100 bis 150 Maschensieb ausgerüstet ist, hindurchgeführt und dann wird das gemahlene Produkt mit der Stärke in einem geeigneten Mischkessel vermischt. Eine gleiche Gewichtsmenge der sprühgetrockneten Laktose wird der Mischung hinzugefügt, und es wird bis zur Gleichmäßigkeit gemischt. Die sich ergebende Mischung wird mit dem Rest der sprühgetrockneten Laktose vereinigt und wieder gemischt, bis eine gleichmäßige Mischung erhalten wird. Das Magnesiumstearat wird mit einem Teil dieser Mischung vermischt und dann wird das Produkt mit der übrigen Mischung gewischt. Es wird kontinuierlich bis zur Gleichmäßigkeit gemischt. Es wird zu Tabletten mit dem gewünschten Gewicht verpreßt (100,0 mg für Tabletten mit 5 mg Wirkstoff und 200,0 mg für Tabletten mit 25 mg Wirkstoff).

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. N-Arylimidat-Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

R_1 niederes Alkyl, niederes Cycloalkyl, Aralkyl oder Aryl ist,

X Nitro, Trifluormethyl oder Halogen ist,

Y Wasserstoff, Halogen, Nitro, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyl, niederes Polyfluoralkoxy, niederes Polyfluoralkyl oder Trifluormethylthio ist,

A die Gruppe $-C \begin{matrix} \nearrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$ bedeutet, worin R_2 und R_3 unabhängig Z-substituiertes Alkyl sind, worin der Alkylteil geradkettig oder verzweigt ist und bis zu 5 Kohlenstoffatome enthält, oder R_2 und R_3 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Z-substituiertes Cycloalkyl bedeuten, worin der Cycloalkylteil bis zu 5 Kohlenstoffatome enthält, und

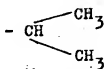
Z Wasserstoff, Halogen oder eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxygruppe ist,

mit der Maßgabe, daß wenn X und Y beide Chlor sind oder wenn X Chlor und Y Methyl ist, R_1 niederes Alkyl, niederes Cycloalkyl oder Aralkyl ist, und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin A $\begin{array}{c} \diagup R_2 \\ -C \\ \diagdown R_3 \end{array}$ und R₂ und R₃ unabhängig Z-substituiertes Alkyl bedeuten.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 und 2, worin Z Wasserstoff ist.

4. Verbindungen nach Ansprüchen 1 - 3, worin die Gruppe -A-Z die Formel



bedeutet.

5. Verbindungen nach Ansprüchen 1 und 2, worin eine der Gruppen Z Halogen oder eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxygruppe und die andere Wasserstoff ist.

6. Verbindungen nach Ansprüchen 1 und 5, worin die Gruppe Z Halogen oder eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxygruppe, gebunden an ein tertiäres Kohlenstoffatom, ist.

7. Verbindungen nach Ansprüchen 1, 5 und 6, worin die Gruppe -A-Z die Formel



bedeutet.

8. Verbindungen nach Ansprüchen 1 - 7, worin R₁ anderes Alkyl ist.

9. Verbindungen nach Ansprüchen 1 - 8, worin R₁ Äthyl ist.

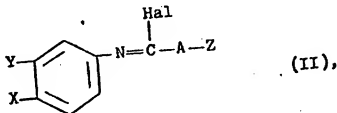
Jod, Brom oder Chlor und Y Trifluormethyl sind.

11. Verbindungen nach Ansprüchen 1 - 9, worin X Nitro und Y Brom oder Chlor sind.

12. Äthyl N-(4-nitro-3-trifluormethylphenyl)-isobutyrimidat.

13. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung gemäss Ansprüchen 1 - 12, zusammen mit einem geeigneten Träger.

14. Verfahren zur Herstellung von N-Arylimidatverbindungen nach Ansprüchen 1 - 12, dadurch gekennzeichnet, daß ^{man}ein N-Arylimidohalogenid der allgemeinen Formel



worin X, Y und A die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, Z Wasserstoff, Halogen oder eine verätherte Hydroxygruppe ist und Hal Halogen bedeutet, der Alkoholyse unterwirft durch Umsetzung mit einer Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel



oder einem Salz davon, worin R₁ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß Hal in der Formel (II) Chlor oder Brom ist.

16. Verfahren nach Ansprüchen 14 und 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkoholyse mit einem Salz der Verbindung der allgemeinen Formel (III) durchgeführt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz ein Alkalisalz ist.

4/1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.